НА ДОЛГУЮ ПАМЯТЬ

ИММУНИТЕТ К ЗАБОЛЕВАНИЮ COVID-19 МОЖЕТ ДЕРЖАТЬСЯ ПОЛГОДА И ДОЛЬШЕ, ВОЗМОЖНО, БЛАГОДАРЯ СОХРАНЯЮЩИМСЯ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ФРАГМЕНТАМ ВИРУСА

В крови выздоровевших людей спустя полгода все еще обнаруживаются антитела, белки иммуноглобулины, выработанные иммунной системой в ответ на заражение. Более того, эти белки усовершенствовали свою способность обезвреживать коронавирус, сообщают исследователи – авторы статьи, размещенной на сервере препринтов *bioRxiv.org*. По их мнению, «оттачиванию» иммунного ответа способствуют остатки вируса, сохраняющиеся в желудочно-кишечном тракте после исчезновения симптомов заболевания. Наряду с апгрейдом антител в организме образуются иммунные клетки-долгожители, способные вырабатывать антитела. Это В-клетки памяти иммунной системы, циркулирующие в кровотоке и готовые запустить быстрый ответ, если человек снова подвергнется вирусной инфекции. Ученые анализировали антитела 87 человек через месяц после появления симптомов заболевания и спустя полгода. Содержание В-клеток оставалось стабильным у 21 участника исследования, и антитела, вырабатываемые В-клетками, отличались повышенным уровнем соматической гипермутации, то есть в их геноме произошли изменения, увеличившие их разнообразие. Авторы считают, что В-клетки начали производить со временем антитела против многих антигенов SARS-CoV-2 благодаря находящимся в кишечнике белкам вируса, когда в других местах организма вируса уже не осталось. Остатки вируса могут служить своего рода факторами эволюции антител. В новом исследовании признаки присутствия коронавируса в желудочно-кишечном тракте обнаружены у 14 выздоровевших пациентов.





FDA ОДОБРИЛО ПЕРВОЕ В МИРЕ ЛЕКАРСТВО ОТ ПРОГЕРИИ – БЫСТРОГО СТАРЕНИЯ ДЕТЕЙ

СТОП СТАРЕНИЕ!

Прогерия Хатчинсона–Гилфорда – самая известная и самая тяжелая из болезней преждевременного старения. Причиной патологии считают белок ламин А, в норме необходимый для организации пространства внутри клеточного ядра: он выстилает оболочку ядра изнутри и закрепляет около нее нити ДНК. Чтобы ламин А точно оказался около ядерной оболочки, его распознает фермент фарнезилтрансфераза и навешивает на него гидрофобный «хвост». Этим «хвостом» ламин А якорится в мембране, занимая положенное ему место в ядре. Позже другие ферменты этот «хвост» отрезают. У больных прогерией в гене ламина А есть мутация, из-за которой белок получается короче, чем обычно. Поэтому сначала все идет по плану: его узнает фарнезилтрансфераза, навешивает на него «хвост», и мутантный белок встраивается в мембрану ядра. Но после этого другие ферменты не могут избавить его от «хвоста», поскольку мутантный ламин А лишен участка, за который они могли бы «ухватиться». Поэтому он остается встроенным в мембрану ядра, за счет чего все ядро теряет эластичность, организация ДНК внутри нарушается. В результате люди с такой мутацией редко переживают 15-летие и гибнут от типичных возрастных болезней – например, сердечной недостаточности или инсульта.

Выявить болезнь на ранних стадиях невозможно, починить ген ламина А во всех клетках больного прогерией – тоже. Поэтому единственный способ продлить их жизнь – попробовать компенсировать дефект ламина А. Именно так действует лонафарниб – давно известный противоопухолевый препарат.

Лонафарниб служит блокатором фарнезилтрансферазы. Он мешает ей навешивать на ламин А гидрофобный хвост, поэтому мутантный белок хотя и не начинает работать в полную силу, все же не деформирует мембрану клеточного ядра. Это оказывается достаточным, чтобы снизить смертность у пациентов с прогерией. По данным компании-производителя лонафарниба, в течение двух лет приема препарата риск умереть у пациентов снижается на 77%. Среди тех, кто принимал лонафарниб более 11 лет в ходе длительных испытаний, средняя продолжительность жизни выросла на 2,5 года по сравнению с группой плацебо.


OH
HO
HO
O
N
O
O
N
C
N

ГЕННОЕ ВЕЗЕНИЕ

РОССИЙСКИЕ УЧЕНЫЕ НАШЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ ОПРЕДЕЛЕННЫМИ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМИ ЛЕЙКОЦИТАРНЫМИ АНТИГЕНАМИ И ВОЗРАСТОМ УМЕРШИХ ОТ COVID-19

На сервере препринтов *medRxiv.org* размещена статья ученых факультета биологии и биотехнологии Высшей школы экономики, в которой представлены результаты поиска ассоциации между генотипами человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) I класса и тяжелым течением COVID-19 с учетом возраста умерших пациентов. Молекулы HLA I класса играют решающую роль в развитии специфического иммунного ответа на вирусные инфекции. Они способствуют выходу вирусных пептидов – коротких цепочек аминокислот – на поверхность зараженных клеток, где те распознаются компонентами иммунной системы – Т-лимфоцитами. Сразу после вторжения в клетку вирус SARS-CoV-2 запускает производство своих собственных белков, часть которых попадает в протеасомы инфицированной клетки – белковые объединения, разрушающие путем протеолиза ненужные или дефектные белки. Последние распадаются до пептидов длиной от 8 до 12 аминокислот, и эти пептиды вирусного происхождения связываются с рецепторами HLA I класса. Образовавшийся в результате комплекс переносится на поверхность зараженной клетки, где взаимодействует с рецептором Т-лимфоцитов под названием CD8+. Это служит сигналом для активации Т-лимфоцитов и начала их деления. За 5–7 дней популяция вирус-специфических Т-лимфоцитов CD8+, которые являются цитотоксическими, успевает разрушить инфицированные клетки, используя для этого свои белки перфорины и ферменты-протеазы. Группа исследователей под руководством члена-корреспондента РАН Александра Тоневицкого получила данные, которые позволяют предположить важную роль представляемых HLA пептидов в развитии специфической иммунной реакции при заболевании, вызванном новым коронавирусом.

АВТОРЫ ОБНАРУЖИЛИ ТЕСНУЮ СВЯЗЬ ОДНОГО ИЗ ТРЕХ ИЗВЕСТНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОТИПА HLA (HLA-A*01:01) С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СМЕРТНОСТЬЮ ОТ COVID-19

Авторы изучили данные когорты из 111 пациентов, скончавшихся от COVID-19 в одной из столичных больниц. Клинические характеристики этих пациентов показали, что наиболее значимые факторы риска смертельного исхода – это генотип HLA, возраст и сопутствующие заболевания. В исследованной популяции взрослых не старше 60 лет – это 26 человек – большинство (61,5%) умерших составляли мужчины. Среди 85 умерших людей старше 60 лет мужчин и женщин было почти поровну. Оценивая генетические риски неблагоприятного исхода в соответствии с разными линиями человеческих лейкоцитарных антигенов, авторы обнаружили тесную связь одного из трех известных вариантов генотипа HLA (HLA-A*01:01) с тяжелым течением заболевания и смертностью от COVID-19.



ВО ВСЕ **ГЛАЗА**

ПЕРЕЗАПУСК МОЛЕКУЛЯРНОГО ХРОНОМЕТРА ВЕРНУЛ ЗРЕНИЕ ПОЖИЛЫМ МЫШАМ

Исследователи из Гарвардской медицинской школы в Бостоне восстановили зрение у пожилых мышей и мышей с повреждением нервов сетчатки. Работа опубликована в *Nature*. Один из множества механизмов старения связан с добавлением, удалением или изменением метильных химических групп на ДНК. Эти изменения называются эпигенетическими и накапливаются с возрастом, что может быть использовано для калибровки биологических часов, отмеряющих биологический возраст. Этот возраст учитывает износ организма и может отличаться от хронологического. Иными словами, эпигенетические изменения – показатель старения организма. «Мы задались вопросом: если эпигенетические изменения являются движущей силой старения, можно ли перезапустить эпигеном и обратить вспять эти часы?» – цитирует одного из соавторов публикации Дэвида Синклера, знаменитого гарвадского исследователя процесса старения, *Nature News*.

Предпосылками для нынешней работы стало исследование Хуана Карлоса Исписуа Бельмонте из Института биологических исследований Солка, проведенное на ускоренно стареющих с помощью генной инженерии мышах. Им вносили четыре гена, известные как факторы Яманаки, перепрограммирующие взрослые клетки в плюрипотентные, подобные эмбриональным. Ученые воздействовали на регуляцию этих генов, «включая» и «выключая» их и тем самым замедляя или ускоряя старение. При замедлении старения проанализированные эпигенетические метки были характерными для молодых животных. Способность к регенерации компонентов центральной нервной системы у млекопитающих утрачивается на ранних стадиях развития, а потому восстановление эпигенетического статуса, свойственного молодому животному, в нервах сетчатки глаза показательно.

А ИМ-ТО ЗА ЧТО?

ВСЛЕД ЗА ЛЮДЬМИ НАИБОЛЕЕ ПОДВЕРЖЕНЫ ЗАРАЖЕНИЮ НОВЫМ КОРОНАВИРУСОМ ХОРЬКИ, КОШКИ И ЦИВЕТТЫ

Анализ моделей связывания вируса с клетками 10 разных видов животных, проведенный Центром геномной регуляции в Барселоне, показал, что после человека больше всех подвержены инфекции SARS-CoV-2 хорьки, в меньшей степени – кошки и циветты, а после них собаки. Результаты исследования опубликованы в *PLOS Computational Biology*. В статье отмечается, что утки, крысы, мыши и свиньи, а также куры имеют низкую восприимчивость к новому коронавирусу или не имеют ее вовсе. «Зная, какое животное подвержено SARS-CoV-2, мы сможем предотвратить возникновение животного резервуара, из которого коронавирус будет попадать повторно в человеческую популяцию», – пояснил ведущий автор публикации Луис Серрано. Несмотря на потенциальную подверженность инфекции кошек, они не сосуществуют с людьми в тех же условиях, что другие животные, и потому до сих пор не известны случаи заражения людей от их питомцев. Л. Серрано с соавторами применил компьютерное моделирование, чтобы получить представление о том, как коронавирус использует шиповый белок, позволяющий ему проникать в клетки разных животных. Основная точка входа SARS-CoV-2 на поверхности заражаемых клеток – рецептор ангиотензинпревращающего фермента ACE-2, с которым он соединяется шиповым белком по принципу «ключ к замку». Варианты рецептора ACE-2 у людей, а также хорьков, кошек, собак и циветт имеют самое высокое сродство к вирусному шиповому белку, тогда как у мышей, крыс, кур и уток энергия связи белка с рецептором невелика. Кроме того, авторы установили, что у вариантов рецептора ACE-2 человека разные стабильность и способность связываться с шиповым белком. Возможно, это и является причиной того, что у некоторых людей вызванное вирусом заболевание COVID-19 протекает тяжелее, чем у других.

